

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/072095 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/46**,
A61P 29/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01986

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2002 (26.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 11 843.0 13. März 2001 (13.03.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **DISSE, Bernd** [DE/DE]; Liebermanstrasse 7, 55127 Mainz am Rhein (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(54) Title: COMPOUNDS FOR TREATING INFLAMMATORY DISEASES

(54) Bezeichnung: VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON INFLAMMATORISCHEN ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}] nonane salts for producing a medicament used in the prevention and treatment of diseases associated with inflammations.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von (1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3,3,1,0^{2,4}] nonane-salzen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von mit Entzündungen einhergehenden Erkrankungen.

WO 02/072095 A2

Verbindungen zur Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen

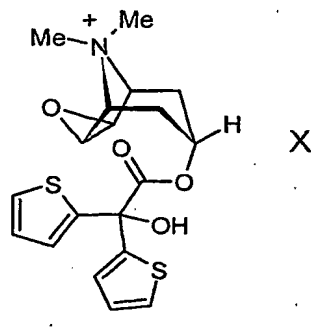
Die Erfindung betrifft die Verwendung von $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}] nonane-salzen zur

- 5 Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von mit Entzündungen einhergehenden Erkrankungen.

- Antimuscarinika, die in klinischer Praxis auch häufig als Anticholinergika bezeichnet werden, sind beispielsweise bei der Therapie von Erkrankungen der Atemwege fest
10 etabliert. Beispielsweise gehört die inhalative Applikation von Ipratropiumbromid (Atrovent®) als Bronchodilator häufig als fester Therapiebestandteil zur Behandlung von COPD, ein Begriff, der im folgenden für die verwandten Syndrome chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem verwendet wird. Auch bei der Therapie von Asthma, gelangen Anticholinergika aufgrund ihrer
15 bronchodilatorischen Wirkung zur Anwendung.

Die Verbindung $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid, ist aus der Europäischen

- 20 Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



wobei X Bromid bedeutet. Die Bezeichnung Tiotropium ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Bezugnahme auf das freie Kation (1') zu verstehen.

- 25 Tiotropiumbromid, wie auch andere Salze des Tiotropiums, sind als hochwirksame anticholinerge Bronchodilatoren bekannt und können deshalb bei der Therapie von Asthma oder COPD einen therapeutischen Nutzen entfalten.

- Die Applikation von Tiotropiumsalzen 1 erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege.
30 Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige

Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen des Tiotropiumsalzes 1 erfolgen.

- 5 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die antimuskarinisch wirksamen Tiotropiumsalze 1 nicht nur als Bronchodilatoren bei Erkrankungen wie beispielsweise COPD wirkungsvoll Verwendung finden können, sondern ferner durch eine anti-inflammatorische Wirksamkeit gekennzeichnet sind. Diese beruht darauf, daß die Freisetzung von entzündlichen Mediatoren wie 15-HETE aus Epithelzellen,
10 wie Histamin, Leukotriene und Tryptase aus Mastzellen, chemotaktische Aktivität (für neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten und Makrophagen) wie LTB₄ und Interleukin 8 aus Alveolarmakrophagen durch Acetylcholin bewirkt oder gefördert und durch Tiotropium gehemmt wird. Überraschenderweise wurde gefunden, daß dieses theoretisch allen antimuskarinischen Wirkstoffen zuzurechnende Potential
15 erst in Verbindung mit einem sehr langsam vom Rezeptor abdissoziierenden Wirkstoff wie Tiotropium zur Geltung kommt, da chemotaktische und entzündliche Aktivität dauerhaft und nicht nur intermittierend abgeschaltet sein muß, um zu biologischer und klinischer Wirksamkeit zu gelangen.
- 20 Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Tiotropiumsalzen 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von mit Entzündungen einhergehenden Erkrankungen.

- Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Tiotropiumsalzen 1
25 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der entzündlichen Komponente bei Erkrankungen der oberen und unteren Atmungsorgane einschließlich der Lunge wie beispielsweise allergische oder nichtallergische Rhinitis, chronische Rhinitis, Bronchiectasis, zystische Fibrose, Asthma, COPD, idiopathische Lungenfibrose, fibrosierende Alveolitis, Hauterkrankungen wie atopische Dermatitis und Urticaria
30 sowie entzündliche Darmerkrankungen.

- Bevorzugt ist die Verwendung von Tiotropiumsalzen 1 zur Behandlung von Entzündungen in Verbindung mit anderen pulmonalen Erkrankungen wie beispielsweise Asthma und chronische (obstruktive) Bronchitis mit und ohne
35 Emphysem, Bronchiectasis, zystische Fibrose und fibrosierende Alveolitis.

Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Tiotropiumsalzen 1 sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat

3

enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Tiotropiumsalzen das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung ist das Tiotropiumbromid.

5

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der vorstehend genannten Erkrankungen. Diese können, ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, Tiotropium 1' in solchen Mengen enthalten, daß pro Einmalgabe 0,1 - 80µg, bevorzugt 0,5 - 60 µg, besonders bevorzugt etwa 1 - 50µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 2,5µg, 5µg, 10µg, 18µg, 20µg, 36µg oder 40µg 1' appliziert werden.

15 Wird als erfindungsgemäß bevorzugtes Tiotropiumsalz 1 Tiotropiumbromid verwendet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1: 3µg, 6µg, 12µg, 21,7µg, 24,1µg, 43,3µg und 48,1µg 1.

20 Die erfindungsgemäße Verwendung von Tiotropiumsalzen 1 schließt die Verwendung der dadurch gebildeten Solvate und Hydrate, bevorzugt der Hydrate, besonders bevorzugt der Monohydrate, mit ein.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugtes Tiotropiumsalz 1 beispielsweise das Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 (Monohydrat): 3,1µg, 6,2µg, 12,5µg, 22,5µg, 25µg, 45µg und 50µg.

30 Die Applikation der Tiotropiumsalze 1 im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Tiotropiumsalze 1 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

35 Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Tiotropiumsalze 1 gegebenenfalls im Gemisch mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die im

Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

A) Inhalationspulver:

- 5 Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren Inhalationspulver können 1 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.
- Sind die Tiotropiumsalze 1 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen
- 10 Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder
- 15 Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.
- 20 Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen.
- 25 Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 6µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der
- 30 erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren

35 appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die 1 gegebenenfalls in Verbindung mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff enthalten, können

beispielsweise mittels des unter dem Namen Turbuhaler® bekannten Inhalators beziehungsweise mit Inhalatoren wie sie beispielsweise in der EP 237507 A offenbart werden, appliziert werden. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

10 Dieser Inhalator (Handyhaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen
15 eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend
20 genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß die bereits vorstehend für 1 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

25 **B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:**

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können 1 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe
30 bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind fluorierte
35 Alkanderivate ausgewählt aus TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben.

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien,

Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

- 5 Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 enthalten. Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-% an Wirkstoff 1.

10

Liegen die Wirkstoffe 1 in dispergierter Form vor, weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.

- 15 Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung die erfindungsgemäße Verwendung von 1 zur Herstellung von Arzneimitteln in Form von wie vorstehend beschriebenen
20 treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren.

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung von 1 zur Herstellung von Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in
25 einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

30

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen:

- Die erfindungsgemäßen Verwendung von Tiotropiumsalzen 1 erfolgt bevorzugt zur Herstellung von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische
35 Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden

von Wasser aufgefüllt. Die 1 enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Erfindungsgemäß kann auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden. Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en). In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml. Generell sind solche Inhlationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgasfreien Inhlationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen

z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine. Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besondersbevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren bevorzugten treibgasfreien Inhalationslösungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und den Tiotropiumsalzen 1 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren geeignet, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt zwischen 10 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der

internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

- 5 Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Tiotropiums Salze 1 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht
10 ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

- Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse,
15 einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch
- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
 - einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
 - 20 - einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
 - ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
 - ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
 - 25 - ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

- Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im
30 Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die
35 abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik
5 hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607
offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere
auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus
10 Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere
mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der
Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde
oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern
Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7
bis 9 Mikrometern beträgt.

15 Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die
Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie
sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit
mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen
mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt
20 wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern
angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer,
besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50
Mikrometer.

25 Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der
Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600
bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die
30 Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen-
bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3
bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische
35 schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder
wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position
eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen
oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über
ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres

Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

- 5 Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern
10 das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO
15 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

- 20 Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein
25 ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

- 30 In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

- 35 Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

- 5 Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

10

In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

15

Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

- Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

- Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

5

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

- 10 Werden die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge
15 entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

- Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen können jedoch auch mittels anderer als der vorstehend
20 beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren oder anderen stationären Verneblern vernebelt werden.

- Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung die erfindungsgemäße Verwendung von Tiotropiumsalzen 1 zur Herstellung eines
25 Arzneimittels in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung von 1 zur Herstellung von treibgasfreien
30 Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die erfindungsgemäße Verwendung vorstehend genannter Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie
35 Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung von 1 einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und

Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung die erfindungsgemäße Verwendung von 1 in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Ausgangsmaterialien

Tiotropiumbromid:

Das in den nachfolgenden Formulierungsbeispielen eingesetzte Tiotropiumbromid kann wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 beschrieben, erhalten werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver kann ebenfalls kristallines Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt werden. Dieses kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat ist gemäß nachfolgend beschriebener Vorgehensweise erhältlich.

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur

15

vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das

- 5 Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.
Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromidmonohydrat (86 % d. Th.)

- 10 Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat wird nach bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

Formulierungsbeispiele

15

A) Inhaltionspulver:

1)

| Bestandteile | µg pro Kapsel |
|------------------|---------------|
| Tiotropiumbromid | 10,8 |
| Lactose | 4989,2 |
| Summe | 5000 |

2)

| Bestandteile | µg pro Kapsel |
|------------------|---------------|
| Tiotropiumbromid | 21,7 |
| Lactose | 4978,3 |
| Summe | 5000 |

20

3)

| Bestandteile | µg pro Kapsel |
|-------------------------------------|---------------|
| Tiotropiumbromid x H ₂ O | 22,5 |
| Lactose | 4977,5 |
| Summe | 5000 |

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

| Bestandteile | Gew-% |
|-----------------------|--------|
| Tiotropiumbromid | 0,015 |
| Sojalecithin | 0,2 |
| TG 134a : TG227 = 2:3 | ad 100 |

5

2) Suspensionsaerosol:

| Bestandteile | Gew-% |
|-------------------|--------|
| Tiotropiumbromid | 0,029 |
| Ethanol, absolut | 0,5 |
| Isopropylmyristat | 0,1 |
| TG 227 | ad 100 |

3) Lösungsaerosol:

10

| Bestandteile | Gew-% |
|---------------------------|--------|
| Tiotropiumbromid | 0,042 |
| Ethanol, absolut | 30 |
| Wasser, gereinigt | 1,5 |
| Zitronensäure, wasserfrei | 0,002 |
| TG 134a | ad 100 |

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen:

1) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

15

| Bestandteile | mg/100mL |
|---------------------|-----------|
| Tiotropiumbromid | 148,5 |
| Benzalkoniumchlorid | 10 |
| Natriumedetat | 10 |
| Salzsäure (aq) | ad pH 2,9 |
| Wasser | ad 100mL |

17

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von 10µg pro Dosierung 1.

2) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

5

| Bestandteile | mg/100mL |
|---------------------|-----------|
| Tiotropiumbromid | 148,5 |
| Benzalkoniumchlorid | 10 |
| Salzsäure (aq) | ad pH 2,9 |
| Wasser | ad 100mL |

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von 10µg pro Dosierung 1.

3) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

10

| Bestandteile | mg/100mL |
|---------------------|-----------|
| Tiotropiumbromid | 297,1 |
| Benzalkoniumchlorid | 10 |
| Natriumedetat | 10 |
| Salzsäure (aq) | ad pH 2,9 |
| Wasser | ad 100mL |

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von 20µg pro Dosierung 1 und 25µg/Dosierung 2.

4) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

15

| Bestandteile | mg/100mL |
|---------------------|-----------|
| Tiotropiumbromid | 297,1 |
| Benzalkoniumchlorid | 10 |
| Salzsäure (aq) | ad pH 2,9 |
| Wasser | ad 100mL |

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von 20µg pro Dosierung 1.

18

5) Lösung zur Anwendung im Respi[®]mat:

| Bestandteile | mg/100mL |
|---------------------|-----------|
| Tiotropiumbromid | 148,5 |
| Benzalkoniumchlorid | 8 |
| Natriumedetat | 50 |
| Salzsäure (aq) | ad pH 2,5 |
| Wasser | ad 100mL |

Verwendung der Lösung im Respi[®]mat führt zu einer Dosierung von 10µg pro Dosierung 1.

5

6) Lösung zur Anwendung im Respi[®]mat:

| Bestandteile | mg/100mL |
|---------------------|-----------|
| Tiotropiumbromid | 1,5 |
| Benzalkoniumchlorid | 8 |
| Natriumedetat | 10 |
| Salzsäure (aq) | ad pH 2,5 |
| Wasser | ad 100mL |

Verwendung der Lösung im Respi[®]mat führt zu einer Dosierung von 0,1µg pro Dosierung 1.

10

7) Lösung zur Anwendung im Respi[®]mat:

| Bestandteile | mg/100mL |
|---------------------|-----------|
| Tiotropiumbromid | 14,9 |
| Benzalkoniumchlorid | 10 |
| Natriumedetat | 50 |
| Salzsäure (aq) | ad pH 3,5 |
| Wasser | ad 100mL |

Verwendung der Lösung im Respi[®]mat führt zu einer Dosierung von 1µg pro Dosierung 1.

15

8) Konzentrierte Lösung:

| Bestandteile | mg/100mL |
|---------------------|-----------|
| Tiotropiumbromid | 1486,1 |
| Benzalkoniumchlorid | 20 |
| Natriumedetat | 100 |
| Salzsäure (aq) | ad pH 3,5 |
| Wasser | ad 100mL |

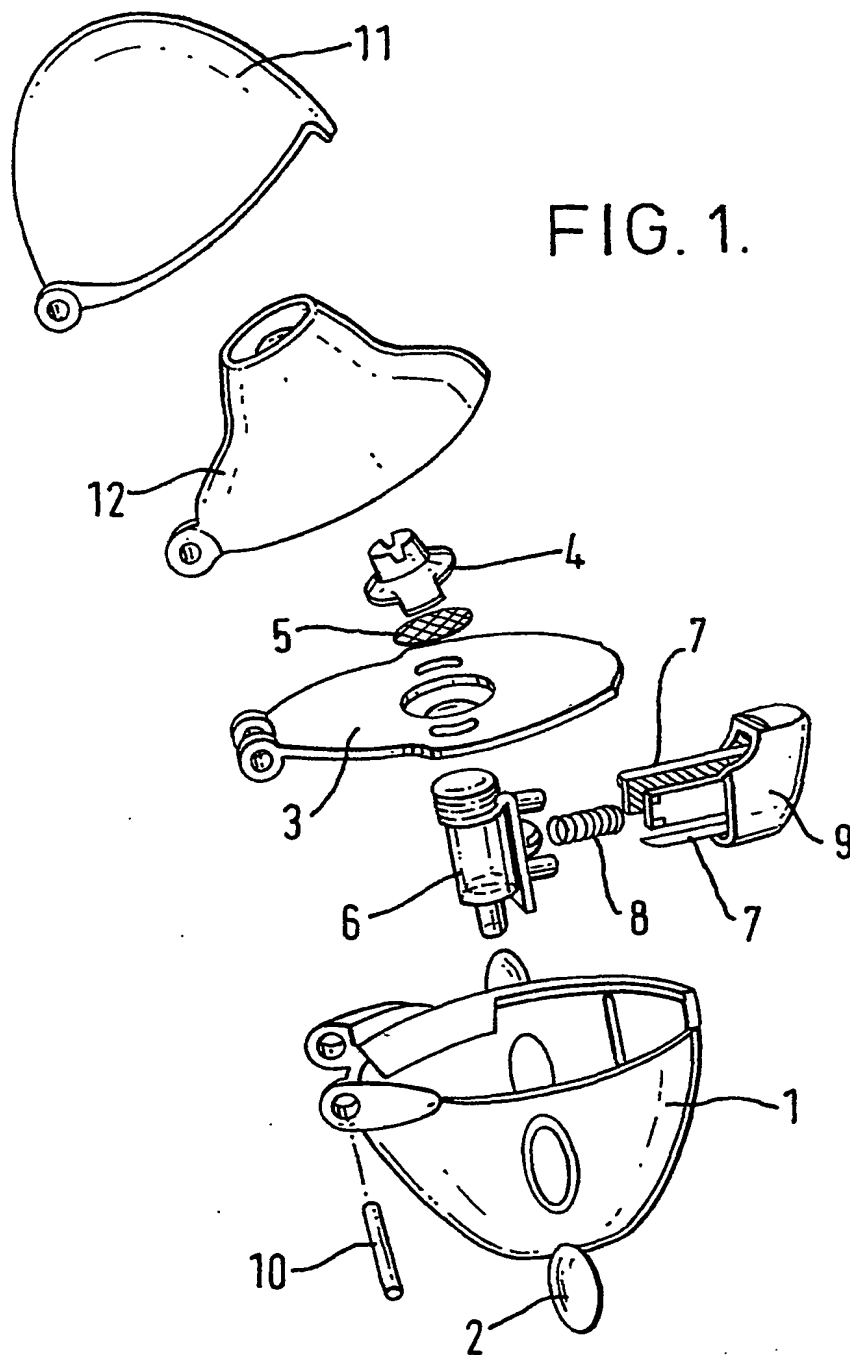
Patentansprüche

- 1) Verwendung von Tiotropiumsalzen 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von mit Entzündungen einhergehenden Erkrankungen.
5
- 2) Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Behandlung der entzündlichen Komponente bei Erkrankungen der oberen und unteren Atmungsorgane handelt.
10
- 3) Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Erkrankungen um allergische oder nichtallergische Rhinitis, chronische Rhinitis, Bronchiectasis, zystische Fibrose, Asthma, COPD, idiopathische Lungenfibrose oder fibrosierende Alveolitis handelt.
15
- 4) Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um um Hauterkrankungen wie atopische Dermatitis und Urticaria sowie entzündliche Darmerkrankungen handelt.
- 20 5) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Tiotropiumsalzen 1 um Verbindungen handelt, die neben Tiotropium 1' als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten.
- 25 6) Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Tiotropiumsalzen 1 um Verbindungen handelt, die neben Tiotropium 1' als Gegenion Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt Methansulfonat oder Bromid enthalten.
- 30 7) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 8) Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
35 daß es sich bei der für die Inhalation geeigneten Darreichungsform um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgas haltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen handelt.

- 9) Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform ein Inhalationspulver ist, welches 1 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.
- 10) Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Darreichungsform um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 11) Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das treibgashaltige Inhalationsaerosol als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie fluoriierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 12) Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß das treibgashaltige Inhalationsaerosol als Treibgas TG134a, TG227 oder Gemische davon enthält.
- 13) Verwendung nach Anspruch 10, 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß das treibgashaltige Inhalationsaerosol gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.
- 14) Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Darreichungsform um eine treibgasfreie Inhalationslösung handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 15) Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der pH der Lösung 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 16) Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Inhalationslösung gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.

- 17) Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Inhalationslösung als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 18) Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Inhalationslösung, als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmackstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.
- 19) Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Inhalationslösung als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.
- 20) Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Inhalationslösung neben den Wirkstoffen 1 und dem Lösemittel nur noch Bezalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 21) Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Inhalationslösung um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung handelt.

1 / 3



2 / 3

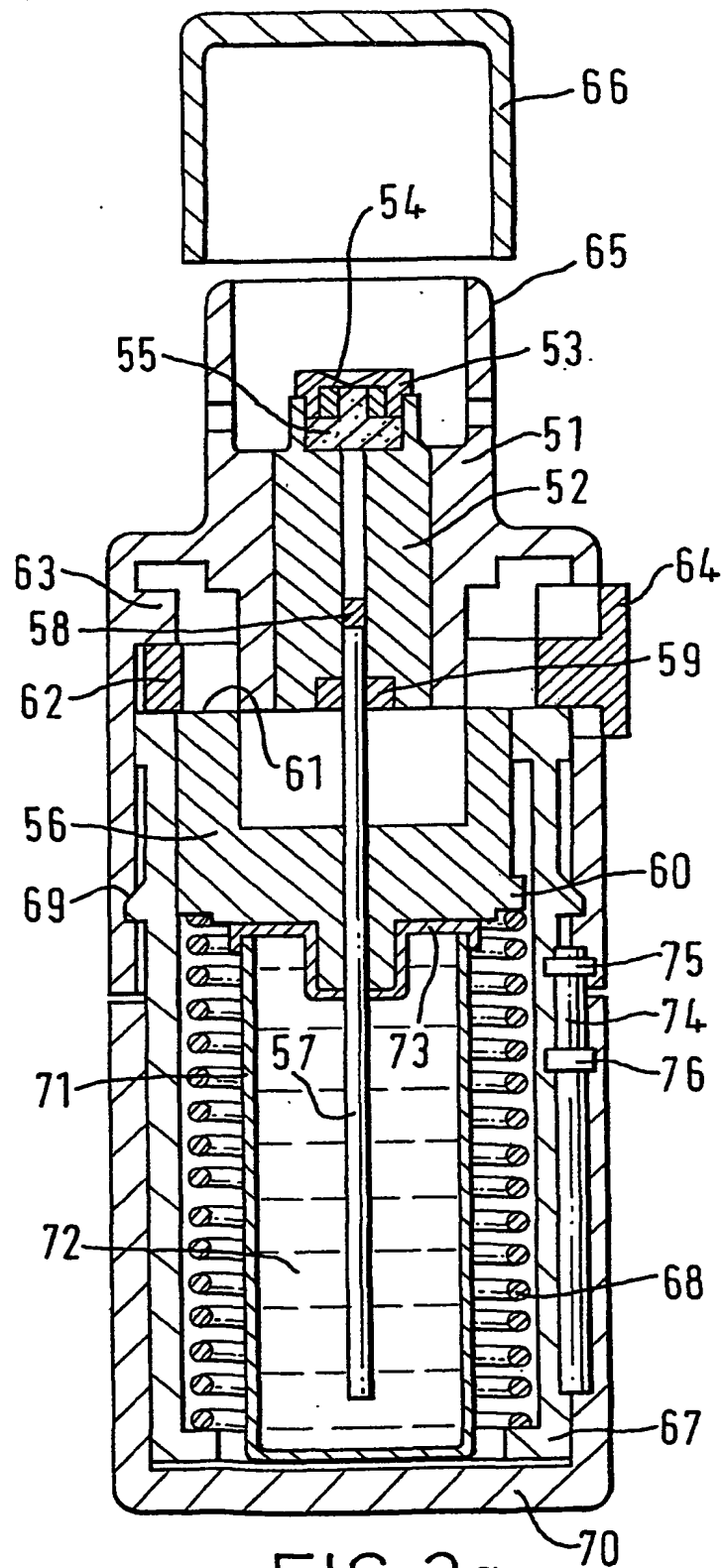


FIG. 2a.

3 / 3

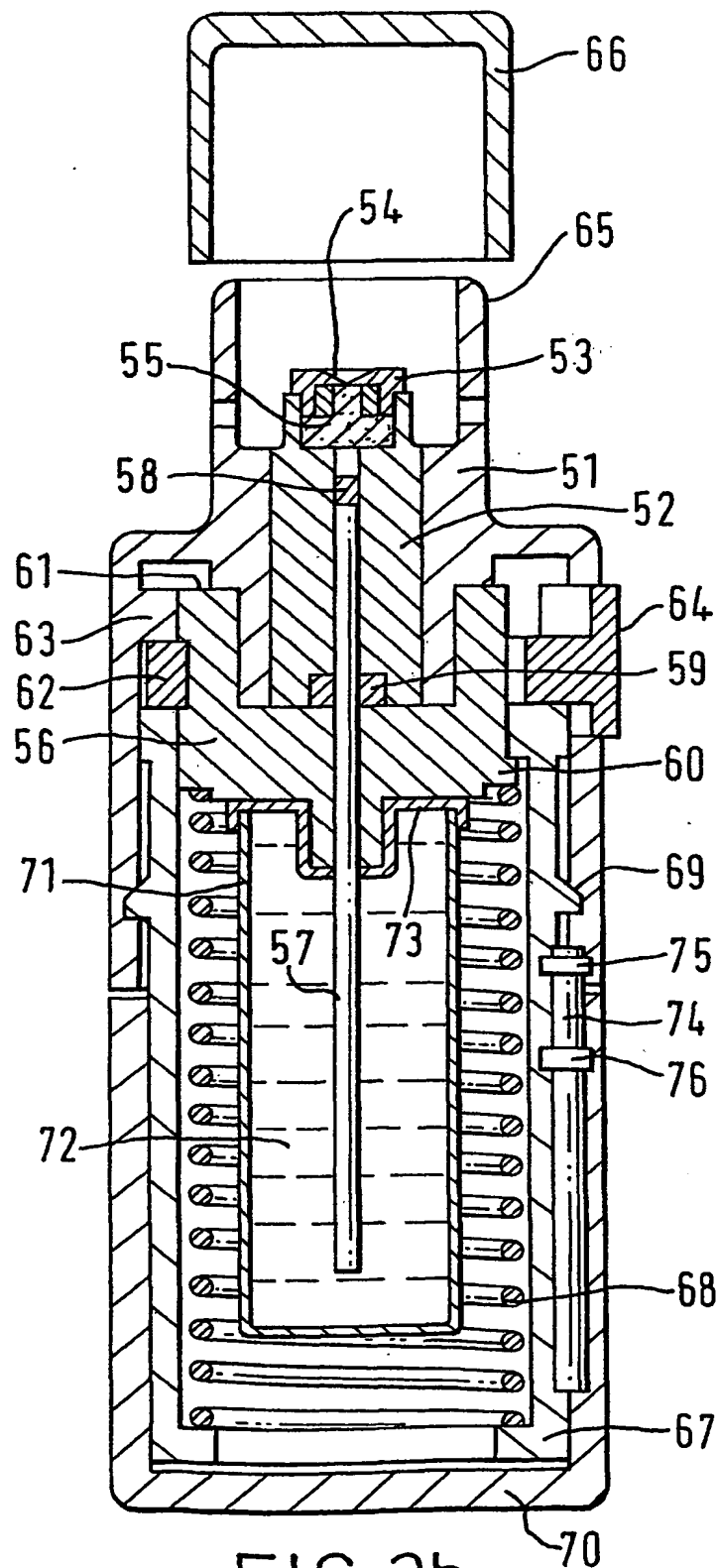


FIG. 2b.